Lane Medical Library

Aus der Kinder-Klinik der Universität Würzburg.
(Vorstand Prof. Dr. Rietschel).

Ist die Wirkung des Diphtherieserums spezifisch?

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Otto Scheurer

aus

Pirmasens (Pfalz)

Buchdruckerei Karl Roll, Kapuzinerstraße 23
Würzburg 1933

Referent: *Prof. Dr. Rietschel.*

Meinen lieben Eltern in
Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153504_0113

Gegen Ausgang des vorigen Jahrhunderts entdeckten Roux u. Yersin das Diphtheriegift. Sie filtrierten eine mehrere Tage alte Bouillonkultur, injizierten die so gewonnene, bazillenfreie Flüssigkeit den Versuchstieren und stellten fest, daß die gleichen Erscheinungen auftraten, wie bei Einspritzung einer lebenden Kultur. V. Behring versuchte nun als erster die Bildung der Antistoffe sowohl gegen Tetanus, wie Diphtherie; beim Kaninchen nicht mehr durch parenterale Verabreichung der Bazillen, sondern des gifthaltigen Bouillon-Kulturfiltrates zu erhalten. Die auf die Gifte der Diphtherie- u. Tetanusbazillen vom Kaninchen gebildeten Antistoffe nannte Behring **Antitoxine** (Behring u. Kitasato).

Das antikörperhaltige Blut der immunisierten Kaninchen hat er versucht, als Therapeutikum bezw. Prophylaktikum zu verwenden. Bei Tetanus hatte er sehr gute Erfolge, weniger bei Diphtherie. Durch Versuche ergab sich jedoch, daß die Heilwirkung abhängig war von dem Grade der Immunität der Tiere, welche das Serum geliefert hatten, und daß die Resultate für die Diphtherie bei genügend weit getriebener Immunität ebenso günstig waren. Ferner stellte Behring fest, daß die Hauptwirksamkeit im Serum und nicht im Blutkuchen liegt. So wurde von jetzt ab das Serum immunisierter Tiere als Heilmittel verwendet. Behring hatte uns somit das Diphtherieheilserum gegeben.

Man versuchte nun, die Heilwirkung des Serums am Menschen zu prüfen. Zur Gewinnung des Diphtherieheilserums diente das Pferd. Mit großer Skepsis sah ein Teil der Wissenschaftler den Resultaten entgegen. Denn es wurde der Einwurf gemacht, daß die im Laboratorium erzeugte Krankheit nicht dieselbe sei, wie die beim Menschen. Allerdings hatten Roux u. Martin vorher gezeigt, daß die Schleimhautdiphtherie beim Meerschweinchen durch Seruminjektionen geheilt bezw. verhütet werden kann.

Heubner konnte zeigen, daß durch Diphtherierekonvaleszentenserum den an Diphtherie erkrankten Tieren ein gewisser Schutz verliehen war. Beim Menschen war außer der Wirkung des Serums auf den Krankheitsverlauf vor allem zu prüfen, wie das Serum die Sterblichkeit der Diphtherie beeinflusse. Man fand dabei, daß das Serum auf den Krankheitsverlauf der Diphtherie günstig einwirkte und die Sterblichkeit abnahm, soweit es sich nicht um maligne Diphtherie handelte, bei welcher die Resultate weniger gut ausfielen.

Heubner u. a. traten bald für die Heilwirkung des Diphtherieserums ein. Auch Virchow, der sich anfangs gegenüber der Heilwirkung des Diphtherieserums sehr skeptisch verhielt, erklärte schließlich Behring, daß er sich „der Brutalität der Zahlen" beugen müsse. Er nahm also an, daß die Abnahme der Diphtherie nach 1894 mit dem Gebrauch des Diphtherieserums zusammenhing.

Einer der erſten und heftigſten Gegner war Gottſtein. Er behauptete, daß die Abnahme der Sterblichkeit an Diphtherie zurückzuführen sei auf die Abnahme der jährlichen Erkrankungen. Dafür brachte er folgende Erklärung: „Die Diphtherie iſt eine Seuche, die gleich andern Epidemien dem Gesetz der Periodizität unterworfen iſt. Sie kommt und verſchwindet, wie man dies bei andern Seuchen, von den Masern und dem Scharlach an bis zu den Pocken und der Influenza beobachtet hat. Jede dieser Seuchen hat ihre eigene charakteriſtiſche ſteilere oder flachere, längere oder kürzere Kurve. Die Kurve der Diphtherie hatte in den letzten Jahrhunderten die Eigentümlichkeit, daß sie sich auf mehrere, etwa 4—5 Jahrzehnte, erſtreckte, in deren Mitte sie einen bis mehrere Gipfelpunkte erreichte, um dann langsam abzufallen. Der Abfall war dann so ein erheblicher, daß mehrere Jahrzehnte kamen, in denen die Krankheit ganz oder nahezu verſchwunden war.

Bei den Untersuchungen über die epidemiologiſchen Verhältnisse der Diphtherie vor und während der Einführung des Serums ſtellte Gottſtein feſt, daß das Absinken der Letalität nur die Folge des Absinkens der Morbidität war. Dieses letztere jedoch erfolgte nicht nur in ganz Deutſchland, sondern auch in einer Reihe anderer Länder, ganz unabhängig von der Einführung der Serumtherapie. In zahlreichen Städten (so München) setzt der Abfall der Kurve Jahre vor der Serumtherapie ein. Auf Grund seiner epidemiologiſchen Betrachtungen gelangte Gottſtein zu dem Schluß, es fehle „jeder ſtatiſtiſche Beweis“ einer spezifiſchen Wirksamkeit der Sero-Therapie.

„Ich komme, so sagte er, auf Grund der oben erwähnten Tatsachen zu dem Schluß, daß die Diphtherieſterblichkeit in den großen Städten Deutſchlands seit 1894 einfach deshalb gesunken iſt, weil erheblich weniger Kinder von der Krankheit befallen wurden, nicht aber weil mehr Erkrankte durch die Serumtherapie dem Tode entrissen wurden“.

Ein Jahr nach dem Tode Behrings, im Jahre 1918, veröffentlichte Bingel in Breslau seine Erfahrungen aus dem Jahre 1910/11, die er während einer ſchweren Diphtherieinfektion gemacht hatte. Damals sah er, daß das Diphtherieserum sehr oft eine ganz verſchiedene Heilwirkung hat. In den einen Fällen tritt bald nach der Einſpritzung eine Besserung auf, in den anderen Fällen, namentlich bei den malignen, versagt die Heilwirkung wiederum vollſtändig. Es drängte sich ihm damals die Frage auf, ob vielleicht der wirksame Faktor gar nicht das Antitoxin sei, sondern das Pferdeserum an und für sich als Artfremdeseiweiß enthaltende Flüssigkeit die günſtigen Wirkungen hervorruft, die wir ſonſt dem Antitoxin zuſchreiben.

Er behandelte 1913 in der zeitlichen Reihenfolge, wie die Erkrankten eingeliefert wurden, abwechselnd den einen Fall von Diphtherie mit antitoxiſchem, den andern mit gewöhnlichem Pferdeserum ohne Rücksicht darauf zu nehmen, ob der Patient ein Kind oder Erwachsener, ob die Krankheit ſchwer oder leicht war. Auf

diese Weise behandelte er innerhalb 4 Jahren 937 Diphtheriefälle, worunter auf das antitoxische Diphtherieheilserum 471 und auf das gewöhnliche Pferdeserum 466 entfielen.

Zu dem Ergebnis sagte er: „Ich habe . . . . . keine nennenswerte Unterschiede in den Erfolgen des antitoxischen Diphtherieheilserums gegenüber denjenigen des gewöhnlichen Pferdeserums . . .“ gesehen.

Ja Bingel hatte sogar den Eindruck, daß bei Behandlung mit gewöhnlichem Pferdeserum die Zahl der Diphtherievergiftungen eine geringere war, und daß aufgetretene Lähmungen kürzere Zeit dauerten, als bei Behandlung mit antitoxischem Serum. Bingel schließt: „Die Zahlenunterschiede, die zugunsten der gewöhnlichen Pferdeserum-Behandlung sprechen, sind aber so klein, daß sie noch durchaus im Bereiche der Zufälligkeiten liegen können, sie sind aber groß genug, daß sie beweisen, daß dem antitoxischen Serum kein Vorzug eingeräumt werden kann.“

Die gleichen Beobachtungen waren übrigens schon einmal im Jahre 1895 von Bertin in einer kleineren Anzahl von Fällen mitgeteilt worden, ohne jedoch Beobachtung gefunden zu haben.

Die Mitteilungen Bingels gaben bald zu kritischen Betrachtungen und experimentellen Nachforschungen Anlaß. Sato trat mit Untersuchungen über die Wirkung des Diphtherieserums auf die experimentelle Kaninchen-Diphtherie im Jahre 1921 an die Öffentlichkeit. Er erzeugte nach Ausführung der Tracheotomie durch kräftiges Einreiben in die Schleimhaut eine Diphtherie, die mit der menschlichen Diphtherie eine große Ähnlichkeit besaß. Bei Untersuchungen über die Heilwirkung des spezifischen Serums im Vergleich zum Leerserum kam er zu entgegengesetzter Meinung wie Bingel. Sato gibt zwar zu, daß es mit normalem Pferdeserum möglich ist, tracheal infizierte Tiere zu schützen und bis zu einer gewissen Grenze zu heilen. Dabei wirkt das normale Pferdeserum als unspezifisches resistenzsteigerndes Mittel und besitzt solange einen Heileffekt, als durch die allgemeinen Abwehrkräfte des Organismus die Infektion noch erfolgreich bekämpft werden kann.

Auf Grund seiner Versuche stellte er fest, daß oft 8—12 Stunden nach der Infektion die experimentelle Kaninchen-Diphtherie sicher geheilt wird, während unter gleichen Bedingungen das normale Pferdeserum versagte.

Für eine erfolgreiche Therapie ist bei intravenöser und muskulärer Einspritzung eine Menge von mindestens 1200—3600 A. E. nötig. Geringe Antitoxinmengen von 200—250 A. E. haben keine viel größere Heilwirkung als leeres Pferdeserum.

Friedberger wies darauf hin, daß man in früherer Zeit stets von der stillschweigenden, aber noch in keiner Weise bewiesenen Voraussetzung ausging, daß jenes Gift, welches beim Wachstum mancher Diphtheriebazillenstämme im Bouillon von ganz gewisser Beschaffenheit entsteht, identisch sei mit jener Giftwirkung, die infolge einer Diphtherieinfektion die Erkrankung und den Tod des

Menſchen bezw. des Versuchstieres herbeiführt". Daher verwandte er analog den Versuchen Satos bei seinen experimentellen Untersuchungen lebende Diphtheriebazillen.

Die Diphtheriebazillen wurden in Mengen von $^1/_2$ Öse, das war die etwa 5fach sicher tödliche Dosis für Meerſchweinchen von 250 g, in allen Versuchen intracutan gegeben. 1—3 Stunden nach der Infektion wurde das antitoxiſche Serum intravenös (V. jugularis) in 0,5 ccm Volumen und in den entsprechenden Kontrollversuchen Normal-Serum bezw. Kochsalzlösung gespritzt. Er machte dabei die Erfahrung, daß das Leerserum keineswegs die terapeutiſche Wirksamkeit des spezifiſchen Heilserums erreicht. Bei der Verabreichung sehr hoher Dosen des Leerserums konnte er eine geradezu ſchädigende Wirkung auf den Verlauf des Krankheitsprozesses feſtſtellen.

K o l l e und S c h l o s s b e r g e r ſtellten nach Hervorrufung von Diphtherie durch die im Reagenzglas (Bouillon-Kultur) erzeugten Toxine eine nur ganz unbedeutende Wirkung des Normal-Serums feſt, während das antitoxische Serum seine hervorragende Wirkung bewies. In einer späteren Arbeit gingen sie dazu über, die Heilkraft des Diphtherieserums und des gewöhnlichen Serums experimentell gegenüber lebenden Diphtheriebazillen zu prüfen. Die Bazillen wurden subcutan und cutan injiziert bezw. eingerieben auf eine mittels Kalciumhydrat enthaarte Hautſtelle. Das Serum wurde intraperitonial, subcutan und cutan gegeben. Das normale Pferdeserum war vorher auf seine Antitoxinfreiheit geprüft worden.

Die Zahl der mit spezifischem Serum behandelten Tiere betrug 216, von denen 162 geheilt wurden, das sind = 70,4 %. Die übrigen Tiere (= 64) ſtarben kurz nach der Infektion oder an Spättod. 137 Tiere bekamen 2—4 ccm Leerserum mit dem zweifelhaften Erfolg, daß 109 Tiere ſtarben, während nur 28 Tiere = 20,4 % genasen. 128 Tiere blieben unbehandelt und ſtarben alle in den erſten Tagen nach der Infektion.

Das Dyphtherieheilserum bewies seine Heilwirkung nicht allein bei der sicher tödlichen Grenzdosis lebender Kultur, sondern auch wenn ein mehrfaches einverleibt wurde.

Sato, Friedberger und Kolle haben alle die Wirkung des antitoxiſchen Diphtherie- und des normalen Pferdeserums an der durch lebende Bazillen herorgerufenen Diphtherie untersucht und kamen zu der entgegengesetzen Meinung wie Bingel. Sie fanden, daß **die Wirkung des normalen Pferdeserums eine ganz minimale sei, gegenüber der spezifischen Wirkung des antitoxischen Serums.**

Im Laufe der letzten, seit etwa 1927 wütenden Diphtherie-Epidemie sind wieder Zweifel an der Serumwirksamkeit überhaupt laut geworden. Man ſteigerte die Dosen auf und bis über 100000 J. E. B i e (Dänemark) sogar bis auf 800000 J. E. Doch bei der malignen Diphtherie blieb der Erfolg aus (Deicher und Agulnik, Finkelſtein, Königsberger, Friedmann u. a.), eine Tatsache übrigens, die bereits Behring gewußt hat.

Bei der letzen Epidemie gab Hottinger in Düsseldorf 3—6 Injektionen bis zu 140000 J. E intravenös und intramuskulär. Dabei starben von 53 Patienten 22, also ein zweifelhafter Erfolg.

Schick, Kassowitz und Busacchi hatten nachgewiesen, daß durch Injektion von 100—500 J. E. des Diphtherieheilserums pro Kilogramm Körpergewicht eine vorher positive Haut-Toxinreaktion in eine negative Schick-Reaktion umgewandelt werden kann. Hottinger versuchte nachzuprüfen, ob dies auch der Fall sei, wenn statt Diphtherieserum gewöhnliches Pferdeserum verwendet würde. Schick — pos. Kinder erhielten 6 Stunden vor einer Haemoftixinjektion (ein Pferdeserum-Präparat, das praktisch kein spezifisches Antitoxin enthält), gleichzeitig mit der Einspritzung und 24 Stunden später auf die Rückenhaut je eine Toxinquaddel. Die 3 Schick-Reaktionen wurden nach 2, 3, 4 und 6 Tagen abgelesen. Hottinger fand, daß bei Verabreichung von 1—2 ccm gewöhnlichem Pferdeserum „der Prozentsatz der ausgelöschten Toxinrektion ebenso groß war, wie er von Schick, Kassowitz und Busacchi bei Verabreichung von 100—500 J. E. pro Kilogramm Körpergewicht gefunden wurde."

Er wurde durch seine Untersuchungen zu den Bingelschen Gedankengängen hingeführt.

In einer Versuchsreihe behandelte Hottinger 30 Patienten mit leichter und mittelschwerer Diphtherie mit Haemoftix, 30 Patienten mit Antitoxinserum. Das Resultat war ganz analog den Ergebnissen Bingels. Hottinger glaubt somit sagen zu dürfen, daß gewöhnliches Pferdeserum die leichte und mittelschwere, lokalisierte diphtherietische Entzündung gerade so gut beeinflußt, oder als Therapeutikum nicht wesentlich schlechter wirkt, als das Antitoxinserum. Er glaubt auch bei 2 malignen Fällen eine gewisse, wenn auch nach eigener Meinung keineswegs ausschlaggebende Wirkung durch wiederholte Injektion des Leerserums gesehen zu haben (1 Fall gestorben).

Und zum Schluß prägt er die Worte: „Damit fällt auch die Legende vom spezifischen Therapieerfolg als eine wichtige Stütze der heutigen Diphtherietheorie in sich zusammen, und wir werden gezwungen, nach neuen Mitteln und Wegen der Diphtheriebekämpfung zu suchen."

Es folgen meine eigenen Versuche.

Um der Kraft der spezifischen Wirksamkeit des Diphtherieserums experimentell nachzugehen, habe ich versucht, die mit lebenden und virulenten Diphtherie-Bazillen infizierten Meerschweinchen sowohl mit spezifischem Diphtherieserum (D—S „E. v. Behring" Nr. VIII D), als auch mit einem Leerserum (Haemoftix von Dr. Russel, Haemopoletisches Serum) zu behandeln.

Herr Prof. Hans Schmidt (Behring-Werke, Marburg a. d. Lahn) war so liebenswürdig, das betreffende Haemoftix auf seinen Antitoxingehalt zu prüfen. Dieses enthielt nur $^1/_{50}$ J. E. pro ccm.

Ich habe die Conjunctiva als die Stelle der gesetzten Infektion benutzt, eine schon viel benutzte Methode, weil der Gang der Infektion viel besser übersehen werden kann, als bei tracheal infizierten Tieren und es sich um eine echte Schleimhautinfektion handelt.

Ich benutzte Stamm G aus dem Laboratorium der Kinderklinik, der aus dem Rachen einer Patientin stammte und sich als sehr virulent erwies. Von einer etwa 20 st. Löfflerkultur desselben Stammes wurde eine Öse voll in einer 0,85 % igen Na Cl Lösung suspendiert.

Nach Kokainisierung beider Augen brannte ich das untere Lid, sowohl des linken wie des rechten Auges durch einmalige Berührung mittels vorher erhitzter Öse aus. Darauf brachte ich eine Öse der oben erwähnten, deutlich getrübten Aufschwemmung in das rechte Auge. (Das linke diente als Kontrollauge.)

Nach einigen Stunden fingen beide Augen an zu tränen und da sich nach 7—8 Stunden, mit einer Ausnahme, überall eine leichte Conjunctivitis zeigte, begann ich nach 8 Stunden mit der Behandlung. Das Serum wurde intramuskulär zwischen die beiden Scapulae gespritzt. 5 Tiere erhielten 2000 J. E. eines 500 fachen Serums in 4 ccm, 6 Tiere 1000 J. E. desselben Serums in 2 ccm; entsprechend den Mengen des Diphtherieheilserums, das verwandt wurde, bekamen 6 Tiere 4 ccm gewöhnliches Pferdeserum und 5 Tiere 2 ccm des Leerserums. 4 Tiere blieben als Kontrolltiere völlig unbehandelt, das heißt, ohne jegliches Serum.

Die Kontrolltiere (s. Tabelle I) starben alle innerhalb 2—4 Tagen nach der Infektion. An dem rechten Auge zeigte sich eine mittelschwere, seröse bis eitrige Conjunctivitis, von einer ausgeprägten diffusen Cornea-Trübung begleitet. Die ganz schweren Formen der Blennorrhoe, Keratoconjunctivitis und Panophthalmie, wie ich sie bei den Leerserumtieren gesehen habe (darüber siehe weiter unten) kamen bei den Kontrolltieren bei der kurzen Lebensfrist nach der Infektion nicht zur Entwicklung. Die Sektion der an Frühtod gestorbenen Kontrolltiere ergab Schwellung und meist kirschrote Injektion der Nebenniere, sowie seröses Exsudat in den Pleurahöhlen. Zeichen einer intercurrenten Injektion fand ich bei Frühtod nicht. Dies gilt auch für alle meiner an Diphtherie-Infektion eingegangenen Tiere. Hiermit war der Diphtherietod gesichert.

In Tabelle II u. III sind meine Resultate über die mit Diphtherieserum und Leerserum behandelten Tiere zusammengefaßt. Ich war darauf angewiesen, Tiere von verschiedenem Gewicht zu nehmen. Jedoch habe ich die Tiere so verteilt, daß den Diphtherieserumtieren jeweils ungefähr gleichgewichtige Haemostixtiere entsprachen.

In Tabelle II sind 5 Tiere zusammengestellt, die mit 2000 J. E. eines 500fachen (4 ccm) Diphtherieserums behandelt wurden, und 6 Tiere, bei denen 1000 J. E. desselben Serums verwendet wurden. Bei der Besprechung der Tabelle II sehen wir, daß aus der 1. Gruppe (2000 J. E.) Tier 1 das einzige Tier war, welches bereits zur Zeit der Injektion kein Zeichen einer conjunctivalen Erkrankung zeigte; es blieb auch stets gesund bis auf einen unbedeutenden (zwi-

ſchen 50 g bei Ausgangsgewicht 340 g) Gewichtsſturz im Laufe der erſten 4 Krankheitstage. Das Auge der übrigen Tiere (2—5) zeigte eine eitrige Conjunctivitis, die jedoch bis zum 5. Krankheitstage zurückging. Es blieb eine leichte Corneatrübung zurück, doch auch diese verſchwand innerhalb 5—14 Tagen. In einem Falle (Tier 2) zeigte auch die Erkrankung des linken Auges (Kontrollauge) eine dem rechten Auge entſprechende Conjunctivitis, die nach 5 Tagen abklang, um nach vollkommener Heilung am 11. Tage wieder neu aufzuflackern. (Bakteriologiſche Untersuchung des Auges wurde nicht vorgenommen.) Eines von den Tieren (T. 5) zeigte innerhalb der erſten 5 Tage einen ſchlechten Allgemeinzuſtand (Tier ſitzt geſträubt da, reagiert nicht auf Berührung, iſt weitgehend atoniſch, fällt bei entſprechender Berührung auf die Seite, ohne viel Versuche zu machen, ſich aufzurichten). Von diesem Zuſtande erfolgte jedoch wieder vollkommene Erholung. Auch dieses Tier zeigte wie alle die übrigen keine ſtarken Gewichtsſchwankungen. 2 von den Tieren (T. 4 u. 5) gingen am 20. bezw. 26. Tage unter geringen Gewichtsverluſten zugrunde. Die Sektion ergab keinen makroskopiſchen Befund. Kachiexe zeigte ſich bei keinem der Tiere. Sie erlagen anſcheinend einer Spätdiphtherie. Das Tier 2 kam am 13. Tage ad exitum durch eine Stallseuche. Es zeigten ſich bei der Sektion multiple hanfkorn- bis linsengroße Abzesse in der Leber, Milz und beiden Lungen, sowie Verwachsungen in der Pleura. Von dem normalen Gewebe waren nur geringe Überreſte vorhanden. Aus dem Eiter wurden kurze, plumpe Gram-Friedländer ähnliche Diplo-Stäbchen gezüchtet. Wie in Kultur wurden sie auch im Originalpräparat nachgewiesen.

Inwieweit durch die Diphtherie-Infektion die Stallseuche ausgelöſt wurde, entzieht ſich meiner Kenntnis.

Von den Tieren (6—11), die mit 1000 J. E. behandelt wurden, waren die lokalen Augenerſcheinungen sowie die Heilungstendenz die gleichen, wie bei den erſten Tieren. Tier 6 zeigte erſt ab dem 17. Tage eine Besserung. Das rechte Auge öffnete sich wieder, die Eitermassen ſtießen sich ab, es war nur noch eine leichte Cornea-Trübung vorhanden. Doch ſtarb es am 26. Tage an der Stallinfektion, sodaß ich es nicht weiter beobachten konnte. Tier war in ausgesprochener Besserung begriffen. 2 Tiere (10 u. 11) von den sechsen erlagen der Infektion innerhalb des erſten bezw. zweiten Tages, ohne daß das Auge Zeit gehabt hätte, ſtärkere Erſcheinungen aufzuweisen. Die Sektion ergab den üblichen Befund. Bei ihnen hatte die Einverleibung von 1000 J. E. nichts mehr genützt.

Von den mit Diphtherieserum behandelten Tieren gingen die lokalen Erſcheinungen bei allen lebenden Tieren zurück und das Auge heilte vollkommen aus. Nur 2 Tiere und zwar die mit dem geringſten Gewichte (175 u. 130 g) der 1000 J. E. Tiere ſtarben an Frühdiphtherie, 2 Tiere nach geheiltem Auge an Spätdiphtherie. Die ſchweren panophthalmiſchen Erſcheinungen, wie bei den Leerserum-Tieren traten auch hier bei keinem der Tiere auf.

In Tabelle III finden wir die mit gewöhnlichem Pferdeserum behandelten Tiere. Entsprechend den Mengen des verwandten Diphtherieserums erhielt der eine Teil der Tiere 4 ccm Haemostix, der andere 2 ccm des Leerserums.

Die Folge der Augeninfektion war hier eine weit schlimmere, als bei den Diphtherieserum-Tieren. Aus einer ausgesprochenen Conjunctivitis wurde eine schwere eitrige Entzündung. Das Auge schwoll vollkommen zu, bis es schließlich innerhalb des 5.—10. Tages bei Tieren (Ausnahmetier 5 u. 9), die früher starben, zur Panophthalmie kam. Das Auge ging regelmäßig vollkommen verloren und heilte unter Narbenbildung aus (13—15 Tage). 2 Tiere (T. 2 u. 7) starben am 20. Tage an Stallseuche. Sie hatten in den letzten 6 Tagen vor ihrem Tode stark an Gewicht (100—140 g) verloren. Bei beiden Tieren dauerte die Panophthalmie und starke Eiterbildung bis zu ihrem Tode. Sie gingen zugrunde, ohne daß eine Narbe anstelle des Auges getreten war. Vielleicht hatte die Stallseuche den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflußt. 2 Tiere (5 u. 9) kamen am 3.—4. Tage ad exitum.

Infolge der kurzen Lebensdauer entwickelte sich nur eine eitrige Conjunctivitis, ohne daß es zur Panophthalmie gekommen wäre. Die Sektion ergab den üblichen Befund. 1 Tier (6) starb am 14. Tage. Es ging scheinbar an Spätdiphtherie zugrunde, da bei der Sektion kein makroskopischer Befund vorhanden war. Es hatte bis zum Tode eine schwere Panophthalmie, ohne jedoch kachektisch zu sein.

Fast alle Tiere verloren in den ersten Tagen fast regelmäßig nach der Infektion unbedeutend an Gewicht, um schon nach wenigen Tagen wieder auf ihr Anfangsgewicht oder darüber hinaus zu kommen.

2 Tiere gingen an Frühdiphtherie, 1 Tier an Spätdiphtherie zugrunde. Im Gegenteil zu den mit Diphtherieserum behandelten Tieren wurde das Auge keines einzigen Meerschweinchens geheilt. Bei allen überlebenden Tieren entwickelte sich eine schwere Panophthalmie. Die Heilwirkung war also weitaus nicht so gut, wie die des Diphtherieserums.

Zusammenfassung:

I. Durch das Diphtherieserum ist es möglich, das Leben der Tiere zu retten. Von 11 Tieren starben nur 2 an Frühdiphtherie, 2 gingen an Spätdiphtherie zugrunde. Die lokale Schleimhautinfektion verlief bei den mit Diphtherieserum behandelten Tieren gutartig und ging bei allen lebenden Tieren in Heilung aus.

II. Auch durch das Leerseerum ist es möglich, die Tiere am Leben zu erhalten. Von 11 Tieren starben 2 an Frühinfektion, 1 Tier kam durch Spättod ad exitum. Der lokale konjunctivale Prozeß verhielt sich dagegen ganz anders. Stets kam es zu schwerer Panophthalmie und Verlust des Auges.

Schlußfolgerung:

Auch meine Versuche haben eine weitgehende lebensrettende Wirksamkeit des Leerserums gegen Diphtherie gezeigt. Hiermit werden die Resultate Bingels (Hottinger) verständlich. Worauf die lebensrettende Wirkung des gewöhnlichen Pferdeserums beruht (unspezifische Wirkung, als resistenzsteigerndes Mittel durch das Artfremdeeiweiß) entgeht vorläufig meiner Beurteilung.

Der spezifischen Wirksamkeit des Diphtherieheilserums wird dadurch, wie meine obigen Versuche zeigen, keineswegs Abbruch getan. Denn nur mit ihm läßt sich eine vollkommene Heilung auch der lokalen Erkrankungsprozesse erzielen. Wie schon Kolle, Schlossberger und andere Autoren hervorhoben, sind die ebenso guten Resultate Bingels auf leichtere Krankheitsfälle zurückzuführen.

Kontrolltiere ohne jegliches Serum.

Tabelle I.

Protokoll-Nummer.	Anf.-Gew. in gr	Kein Serum	Krankheitsverlauf					Bemerkungen:
			Augenbefund	Tage: 1.	2.	3.	4.	
152 ⊙ †	480	„	rechts [1]	†	† †	†		*Sektion:* Eitrige Conjunctivitis, Corneatrübung. Sonst üblicher Befund. [2]
144 ⊙ †	260	„	„	† †	†			*Sektion:* Starke Injektion der Conjunctiva. Exsudat im Pleuraraum. Nebenniere ohne Befund.
146 ⊙ †	210	„	„	†	† †	† †	†	*Sektion:* Üblicher Befund
168 ⊙ †	185	„	„	†	†			*Sektion:* Üblicher Befund

[1]) — Keine Veränderung am Auge.

† Auge tränend, leichte Conjunctivitis, ausgesprochene Corneatrübung, sonst ohne Befund.

† Ausgesprochene Conjunctivitis. Eitrige Conjunctivitis.

† Auge vollkommen zugeschwollen. Schwere eitrige Con-
† junctivitis.

†
† Panophthalmie.
†

⨯ Auge ausgeflossen. Narbe.

[2]) *Üblicher Befund* = Schwellung u. Rötung der Nebenniere. Seröses Exsudat in der Pleurahöhle.

Tiere mit 2000 bezw. 1000 J. E. des 500 fachen Diphtherieserums behandelt.

Tabelle II.

Protokoll-Nummer	Anf. Gew. in gr	D.S. 2000 J. E. in 4 cm	Augenbefund	Krankheitsbefund: Tage 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Bemerkungen
1																				
650 ♀ †	340	„	Rechts	-	-	-	-	†	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Tier blieb als einziges dauernd gesund, bis auf einen unbedeut. Gewichtssturz in den ersten Tagen nach der Infektion. Es zeigte bereits bei der Behandlung keine Spur einer Conjunctivis.
2			„	†	†	†	†	†	†	-	-	-	-	-	-					
149 ♀ †	255	„			†	†	†		-							†				Sektion: Multiple, hanfkorn bis linsengroße Abszesse in der Milz, Leber und beiden Lungen. Im Eiter Gram—, plumpe, kurze Stäbchen. Augenscheinlich Stallseuche.[2] In beiden letzten Lebenstagen ein erneutes Aufflackern der Conjunctivitis links (Kontrollauge). Kein spez. Bazillenbefund.
			1) Links	†	†	†	†	†	†	†	-	-	-	2) †	†					
3					†	†	†	†	-	-				-	-					
148 ♀ †	215	„	Rechts	†	†	†	†	†	†	†	†	-	-	-	-	-	-	-	-	
				†	†	†		-	-	-	-									
4																				
164 † ♀	150	„	„	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	-	-	† Am 20. Tage nach der Infektion. *Sektion:* Mikroskopisch kein Befund. Spätdiphtherie? Seit dem 15. Tag allmähl. Gewichtsabf.
					†	†	†		-	-	-	-	-	-	-	-	-			
5					3)															
161 ♀ †	115	„	„	†	†	†	†	†												† am 26. Tage nach der Infektion.
				†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	-	-	-	-	*Sektion:* Makroskopisch kein Befund.
					†	†	†	†	-	-	-	-	-	-	-					
6		1000 J. E. in 2 cm																		
158 ♀ †	430	„	„	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	† Am 26. Krankheitstage. *Sektion:* Stallseuche. Ab 17. Krankheitstage Bess. d. r. Aug.
							-					†	†	†	†	†	†	†	†	† † 4) † - -
7				†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	-	-	-	
155 † ♀	380	„	„	†	†	†	†			-	-	-	-	-	-	-				
8																				
145 ♀ †	300	„	„	†	†	†	†	†	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
						-	-	-												
9				†	†	†	†	†	†	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
152 † ♀	220	„	„	†	†	†		-	-											
10																				
167 ♀	175	„	„	†	†															*Sektion:* Üblicher Befund.
11																				
163 † ♀	130	„	„	†																*Sektion:* Nebenniere nicht injiziert, sonst üblich Befund. Rechtes Auge weist eine ausgesprochene Conjunctivitis auf.

[1]) Das linke Kontrollauge (siehe Text) verhielt sich gewöhnlich bis auf eine höchstens 24 Stunden dauernde Conjunctivitis normal. Nur in den Fällen, wo das nicht der Fall war, ist auch das linke Auge in den Tabellen angeführt.

[2]) Im weiteren begnüge ich mich bei derartigem Befund mit der Vermerkung der Diagnose: Stallseuche.

[3]) Moribund, nicht Panophthalmie.

[4]) Bis zum Tode des Tieres besteht eine leichte Conjunctivitis sowie unbedeutende Corneatrübung.

Tiere mit 4 ccm bezw. 2 ccm Haemostix behandelt.

Tabelle III.

Protokoll-Nummer	Anf. Gew. in gr	Hämostix 4 ccm	Krankheitsbefund: Augenbefund	Tage 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	Bemerkungen
1 153 ♀ ⊙	360	4 ccm	Rechts	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	1) X							
							†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†								
2 154 ⊙ ♀	290	„	„	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†		*Sektion:* Stallseuche. Auge: Panophthalmie.
				†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†			
3 151 ♀ ⊙	220	„	„		†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	2) X							
				†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†								
										†	†	†	†	†	†	†	†								
4 169 ⊙ ♀	180	„	„		†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	X							
				†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†								
									†	†	†	†	†	†	†	†									
5 165 ♀ ⊙	165	„	„		†	†	†																		*Sektion:* Üblicher Befund.
				†	†	†																			
6 162 ⊙ ♀	115	„	„							†	†	†	†	†	†	†	†								*Sektion:* Orbita voll Blut und Eiter, sonst ohne makroskopischen Befund.
					†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†								
				†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†								
7 160 ⊙ ♀	490	2 ccm	„		†								†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†		*Sektion:* Stallseuche. Auge: Panophthalmie.
				†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†			
8 157 ♀ ⊙	380	„	„						†	†	†	†	†	†	†	†	†	X							
				†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†								
										†	†	†	†	†	†	†	†								
9 147 ⊙ ♀	305	„	„		†	†	†	†																	*Sektion:* Üblicher Befund. Keine Panophthalmie. Eitrige Conjunctivitis.
					†	†	†																		
10 256 ♀ ⊙	245	„	„	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	X							
				†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†								
11 166 ♀ ⊙	117	„	Rechts	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	X									
				†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†										
			Links	†	†		†	-	-	-	-	-	-	-	-	-									
				†	†	†																			

[2]) † † Panophthalmie †

X Auge ausgeflossen. Narbe.

[1]) Da es schwierig ist, bei dem zugeschwollenen Auge festzustellen, wann die eigentliche Panophthalmie abgeklungen und an die Stelle des ausgeflossenen Auges Nahrbenbildung getreten ist, habe ich das Narbenzeichen erst an den Tag gestellt, wo durch spontane Öffnung des Lides die Narbe sichtbar wurde.

Literatur.

Bingel: Deutsches Archiv für Klin. Medizin 125, S. 330.

Deicher u. Agulnik: Deutsche med. Wochenzeitschrift 1927, S. 825.

Finkenstein u. Königsberger: Deutsche med. Wochenschr. 1927, S. 1227.

Friedberger: Berliner klin. Wochenschrift 1919, S. 151. Med. Klinik 1931, S. 645 und 686.

Gottstein: Therapeutische Monatshefte 1901, Bd. 12, 1902, Bd. 2. Kinderärztliche Praxis 1930, Bd. 2.

Heubner: Jahrbuch für Kinderheilkunde 14. 1. 1879.

Hottinger: Über die maligne sog. toxische Diphtherie.

Hottinger und Lorenz: Klin. Wochenschr. 1931, 2. Halbjahr, S. 2351.

Kleinschmidt: Spezifische Therapie und Prophylaxe bei Diphtherie. Im Handbuch von Wolf-Eisner.

Kolle: Med. Klinik Januar 1919. Nr. 4.

Sato: Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 34 und 35.

Schick: Diphtherie.

Schick, Kassowitz und Busacchi: Experimentelle Diphtherieserum-Therapie b. Menschen. Zeitschrift für gesamte exper. Med. 1916.

Szmirmai: Über Diphtherie, Jahrbuch für Kinderheilkunde 1930, S. 138.

Lebenslauf.

Am 22. Juni 1907 wurde ich, Otto Scheurer, in Hasloch (Pfalz) geboren. Das Gymnasium besuchte ich in Neustadt/Hdt. Nach Erlangung des Reifezeugnisses 1928, bezog ich 1928 die Universität Rostock und widmete mich dem medizinischen Studium. Hier bestand ich 1930 das Physikum, worauf ich in Würzburg Ende 1933 das Staatsexamen ablegte.

Am Ende meiner Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Privatdozent Dr. F. v. Bormann für die freundliche Überlassung des Themas und für die Übernahme des Referates meinen innigsten Dank auszusprechen.

Hiermit versichere ich ehrenwörtlich, daß ich außer der angeführten Literatur zur vorliegenden Arbeit keinerlei weitere Hilfsmittel benützt habe.

Otto Scheurer.